

The ecogenetics of schizophrenia

Citation for published version (APA):

Marcelis, M. C. (2001). *The ecogenetics of schizophrenia*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20011130mm>

Document status and date:

Published: 01/01/2001

DOI:

[10.26481/dis.20011130mm](https://doi.org/10.26481/dis.20011130mm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The term ecogenetics refers to the study of specific gene-environment relationships (Motulsky et al, 1977). Interaction between genes and environment is more than just involvement of both in disease aetiology. There are several biological plausible mechanisms by which genes and environment can co-influence disease outcome. This thesis addresses several research strategies by which the effects of genes, the environment and their interrelationships can be examined.

Chapters 1 and 2 of this thesis give an overview of the field of genetic-epidemiology, with specific emphasis on ecogenetic studies. General principles from the field such as sources of phenotypic variance, genotype-phenotype relationships and heritability are described. The debate on how many genes are involved in schizophrenia is briefly discussed with the conclusion that a model of multiple genes with individual small effects seems to be the most appropriate. In addition, it is pointed out that the usual dichotomous disorders may not have been suitable phenotypes for molecular genetic approaches, and it is suggested that continuously distributed symptom dimensions may be more effective in this respect. Besides the more general issues, specific genotype-environment relationships such as genotype-environment interaction (genetic control of sensitivity to an environmental exposure) and genotype-environment correlation (genetic control of exposure to a high-risk environment) are described, as well as examples of evidence for such relationships. It is argued that increase in knowledge about genes paradoxically will create possibilities for prevention of disease by environmental manipulation in the presence of genotype-environment interaction or correlation. It is concluded that the emerging field of genetic epidemiology appears to have both theoretical, clinical and public health importance with regard to psychiatric disorders. Although progress has been made in the field, the application of ecogenetic research to schizophrenia is still in its early stages. Often used study designs are discussed, as well as possible new strategies for ecogenetic studies.

Chapter 3 is directed at the question whether urban birth is associated with later schizophrenia, whether there is diagnostic specificity and which individuals are most at risk. All live births recorded between 1942-1978 in the Netherlands were followed-up through the National Psychiatric Case Register for first psychiatric admission for psychosis between 1970 and 1992 (n=42115). The results indicated that urban birth was linearly associated with the risk of developing schizophrenia later in life. The effect was strongly, but not specifically so, related to schizophrenia, ie. there were quantitative differences between the diagnostic

categories under investigation. The effect of urban birth was most pronounced in individuals from the most recent birth cohorts, in men and in early onset cases. There was no evidence for an interaction between urban birth and season of birth. The increase of the urban birth effect over time suggests that urban birth is a proxy measure for an *environmental* risk factor. As place of birth and place of later residence are probably highly correlated, it could not be fully excluded that the associations that were found might be confounded by or in essence reflect an effect of *urban residence*.

Chapter 4 elaborates further on the topic of urbanization and schizophrenia. As none of the studies to date have been able to discriminate between an effect of urban birth and urban residence, a new method was devised to address the question whether any effect of urbanization operates *before* or *around* the time of illness onset. Birth cohorts from 1972 until 1978 were followed up through the Dutch National Psychiatric Case Register for first admission for schizophrenia until 1995. The risk for schizophrenia was examined in four different exposure groups based on the combination of place of birth and place of residence in the three most densely populated provinces of the Netherlands (the Randstad, exposed) or all other areas (the non-Randstad, non-exposed). The four groups were: non-exposed born and non-exposed resident, non-exposed born and exposed resident, exposed born and non-exposed resident, and exposed born and exposed resident. The risk for schizophrenia was strongest in the patients who were born in the exposed area, and there was no evidence for an additive effect of being an urban resident. The study strongly argues against a risk-increasing mechanism around the time of illness onset, but is limited by the fact that the exact point of change of exposure status is unknown. Therefore, although closer to the period in which the risk-increasing factor might operate, it remains to be elucidated whether the effect of urban birth is confined to the pre- or perinatal period, or extends into the rearing period and early adolescence or even later.

Chapter 5 reports on a study that investigated whether the genetic liability to schizophrenia also influences the likelihood to experience obstetric complications (OCs), as the nature of the higher frequency of OCs in patients with schizophrenia is still unclear. To examine whether a mechanism of genotype-environment correlation could explain the higher frequency of OCs in schizophrenia, information on OCs in 151 psychotic patients and 100 controls was collected. In addition, family history (FH) of psychiatric disorder in 600 relatives of patients and in 461 relatives of controls was assessed with the FH-RDC and through personal interviews. Cox proportional hazard regression was used to test for associations between OCs and FH. In the patients, familial morbid risk of schizophrenia and related psychoses was not associated with OCs. However, familial morbid risk of affective disorder, and especially affective disorder in the mother, was associated with a history of OCs in patients. In the controls, affective illness in the mother was also associated with specific OCs. The results

suggest that the familial aggregation of affective symptoms in psychotic patients also influence the likelihood to experience OCs. As the risk for OCs was confined to the mothers of probands, it is unlikely that an affective diathesis in the fetus increases the risk for adverse pregnancy and delivery outcomes. More likely is that depressive illness in the mother leads to the heightened risk of experiencing OCs, through either direct (hormonal/biochemical) or indirect mechanisms (behavioural characteristics).

Chapter 6 presents the findings of a study that examined whether a metabolic stress paradigm could be used to elucidate genotype-environment interaction in schizophrenia. For this purpose, a double blind, randomized controlled intervention was conducted. Metabolic stress was induced by intravenous infusion of a glucose-analog 2-deoxy-D-glucose that produces a mild clinical state of hypoglycaemia in 50 patients with psychosis, 51 first-degree relatives without psychosis, and 50 controls. The effects on neurobiological stress systems were assessed by measuring plasma HVA and cortisol during both the metabolic stress condition and a placebo condition and were tested using multilevel random regression techniques. There was a strong increase in both HVA and cortisol during the stress condition. In addition, there was a statistically significant difference in the HVA increase between the groups, in that patients with psychosis appeared to have the strongest increase in plasma HVA, followed by the relatives and finally the controls. On the contrary, controls had the strongest increase in cortisol, followed first by the relatives and then the patients. The results for cortisol were marginally significant. As the findings suggest that the alterations in these neurobiological systems in response to metabolic stress are genetically mediated, they are compatible with a model of genotype-environment interaction in schizophrenia.

Chapter 7 describes a study that deals with the question whether there are brain alterations that may be indicators of the genetic risk for schizophrenia. MRI scans were obtained in 31 patients, 32 relatives and 27 controls. A novel automated segmentation procedure yielded total grey, white matter and CSF volumes. In addition, relative grey matter density differences between the groups were compared using a voxel-based approach to analysis. There were no significant group differences in total brain volume, or global grey matter volume. White matter volume was significantly increased and CSF significantly decreased in relatives as compared to patients and controls. The voxel-based analyses indicated that patients with psychosis had grey matter deficits in fronto-thalamic-cerebellar regions. In addition, first-degree relatives were also revealed to have grey matter deficits in the cerebellum. It was concluded that cerebellar grey matter deficits may represent an endophenotypic marker of schizophrenia. As the brain alterations in non-psychotic relatives resembled those in the patients it is not likely that the findings are due to illness- or medication effects, thereby favouring a neurodevelopmental hypothesis.

In *Chapter 8*, the results and implications of the separate studies of this thesis are reviewed and discussed. There was evidence for i) a specific, but yet unidentified, environmental factor associated with urban birth/upbringing (and not with urban residence at the time of illness onset) that seems to increase the risk of later schizophrenia, ii) a mechanism by which the affective disorder genotype may increase the risk for exposure to OCs leading to the schizophrenia phenotype (genotype-environment correlation), iii) an altered neurobiological response (increased HVA in the presence of blunted cortisol response) to metabolic stress in schizophrenia that may be genetically mediated (genotype-environment interaction), iv) the presence of cerebellar grey matter deficits as a marker for the genetic vulnerability for schizophrenia. It is concluded that the studies in this thesis have shown several ways to investigate genotype-environment relationships, techniques to investigate specific environmental effects as well as indicators of genetic risk. Insufficiencies of specific methodologies and suggestions for future research are mentioned.

Samenvatting

De term ecogenetica verwijst naar de studie van specifieke gen-omgevings relatiepatronen (Motulsky et al, 1977). Interactie tussen genen en omgeving is meer dan dat beiden een rol spelen in de etiologie van ziekten. Er zijn diverse biologisch plausible mechanismen waarbij genen en omgeving kunnen interacteren en ziektestatus kunnen beïnvloeden. Dit proefschrift beschrijft verschillende onderzoeksstrategieën waarmee de effecten van genen, omgevingsfactoren en hun interacties kunnen worden onderzocht.

In *Hoofdstuk 1 en 2* van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van het gebied van de genetische epidemiologie, met specifieke nadruk op ecogenetische studies. Algemene principes zoals bronnen van fenotypische variantie, genotype-fenotype relaties en heritabiliteit worden beschreven. Het debat omtrent de hoeveelheid genen die een rol spelen bij schizofrenie wordt kort bediscussieerd met als conclusie dat een model van multiële genen met kleine individuele effecten het meest adequaat lijkt te zijn. Vervolgens wordt besproken dat het gebruikelijke dichotome ziekteconcept wellicht niet de meest geschikte fenotypes ten behoeve van moleculair genetisch onderzoek oplevert, waarbij gesuggereerd wordt dat continu verdeelde symptoom dimensies effectiever zouden kunnen zijn in dit opzicht. Naast de meer algemene principes worden ook specifieke gen-omgevings relatiepatronen beschreven zoals gen-omgevings interactie (genetische beïnvloeding van de gevoeligheid voor omgevingsinvloeden) en gen-omgevings correlatie (genetische beïnvloeding van de blootstelling aan een omgeving met een hoog risico) en wordt bewijs geleverd voor het bestaan van dergelijke relaties. Er wordt tevens beargumenteerd dat toename in onze kennis omtrent de genen, paradoxaalwijs, mogelijkheden zal creëren voor preventie van ziekten door middel van manipulatie in de omgeving bij het bestaan van gen-omgevings interactie of correlatie. Geconcludeerd wordt dat de ontwikkelingen op het gebied van de genetische epidemiologie met betrekking tot psychiatrische stoornissen niet enkel van belang zijn vanuit theoretisch opzicht, maar ook vanuit klinisch opzicht en ten aanzien van de volksgezondheid. Hoewel voortgang is geboekt, staat de toepassing van ecogenetisch onderzoek op het gebied van schizofrenie nog in de kinderschoenen. Veel gebruikte onderzoeksmethoden, alsmede mogelijkheden voor nieuwe strategieën ten behoeve van ecogenetisch onderzoek, worden besproken.

Hoofdstuk 3 is gewijd aan de vraag of geboorte in de grote stad geassocieerd is met de ontwikkeling van schizofrenie op latere leeftijd. Tevens is gekeken naar de diagnostische specificiteit van dit effect en welke personen het meeste risico lopen. Alle levend geboren tussen 1942-1978 in Nederland werden vervolgd door middel van het Nationaal Psychiatrisch

Casus Register voor een eerste psychiatrische opname voor psychose tussen 1970 en 1992 ($n=42115$). De resultaten lieten zien dat *geboorte* in geurbaniseerd gebied lineair geassocieerd is met het later ontstaan van schizofrenie. Het effect was het meest prominent, maar niet specifiek voor schizofrenie, er waren kwantitatieve verschillen tussen de diagnostische categorieën. Het effect van urbanisatie was het meest uitgesproken voor personen uit de recentere geboortecohorten, voor mannen en voor personen met een vroeg ziektebegin. Er was geen interactie tussen seizoen en geboorteplaats. De toename van het effect van urbanisatie in de tijd suggereert dat de mate van urbanisatie van geboorteplaats een proxy variabele is voor een *omgevingsrisicofactor*. Omdat geboorteplaats en woonplaats sterk met elkaar gecorreleerd zijn, kan niet volledig worden uitgesloten dat de gevonden associaties een reflectie zijn van *wonen* in geurbaniseerd gebied dan wel dat woonplaats heeft opgetreden als confounder.

In *Hoofdstuk 4* wordt het onderwerp urbanisatie en schizofrenie verder uitgewerkt. Omdat geen enkele studie tot dusverre in staat is gebleken om te discrimineren tussen de separate effecten van urbanisatiegraad van geboorte- en woonplaats, werd hiervoor een nieuwe methode ontwikkeld, met als doel het beantwoorden van de vraag wanneer het effect van urbanisatie optreedt: *vóór* of *rondom* het ontstaan de ziekte. Geboortecohorten van 1972-1978 werden vervolgd door middel van het Nederlands Nationaal Psychiatrisch Casus Register voor een eerste opname voor schizofrenie tot en met 1995. Vier exposure groepen werden samengesteld op basis van een combinatie van geboorteplaats en woonplaats in de drie dichtstbevolkte provincies van Nederland (de Randstad, geëxponeerd) of in alle gebieden daarbuiten (niet-Randstad, niet-geëxponeerd). Het risico voor schizofrenie werd onderzocht in deze vier groepen. Gevonden werd dat het risico het grootst was voor personen die waren *geboren* in de Randstad, zonder additief effect van *wonen* in de Randstad (ten tijde van het ziektebegin). Deze studie pleit sterk tegen een risicoverhogend mechanisme rondom het ontstaan van de ziekte, hoewel er een beperking lag in het feit dat het exacte moment van verandering in exposure status onbekend bleef. Ondanks dat deze studie ons weer een stap verder brengt in het identificeren van de periode waarin het risicoverhogende effect optreedt, zal nog moeten worden uitgezocht of het effect van urbanisatie beperkt is tot de pre- of perinatale periode, zich uitstrekt tot een periode van opgroeien in de grote stad, de vroege adolescentie of zelfs later.

Hoofdstuk 5 rapporteert een studie waarin onderzocht wordt of de genetische kwetsbaarheid voor psychose de kans op het ervaren van obstetrische complicaties (OCs) beïnvloedt, daar de oorzaak van het in hogere frequentie voorkomen van obstetrische complicaties bij schizofrenie nog steeds niet duidelijk is. Om te onderzoeken of dit laatste verklaard kan worden door een mechanisme van gen-omgevings correlatie, werd informatie verzameld over het voorkomen van OCs bij 151 patiënten met psychotische en andere psychiatrische

stoornissen en bij 100 controle personen. Daarnaast werd de Family History (FH) voor psychiatrische stoornissen, middels vragenlijsten (FH-RDC) en persoonlijke interviews, bij 600 familieleden van patiënten en bij 461 familieleden van de controlepersonen bepaald. Met de Cox proportional hazard regressie werden associaties tussen FH en OCs getest. In de patiëntengroep bleek familiale belasting voor schizofrenie en andere psychosen niet geassocieerd te zijn met OCs. Daarentegen was de familiale belasting voor affectieve stoornissen (en met name het voorkomen van affectieve stoornis in de moeder), hoger bij patiënten met OCs. In de controle personen werd eveneens gevonden dat affectieve stoornis in de moeder geassocieerd was met specifieke OCs. De resultaten suggeren dat de familiale aggregatie van affectieve symptomen bij psychotische patiënten ook de blootstelling aan OCs beïnvloedt. Omdat de associatie tussen familiale belasting voor affectieve stoornis en OCs zich beperkte tot affectieve stoornis in de moeder, is het onwaarschijnlijk dat een affectieve diathese in de foetus het risico op zwangerschaps- en geboortecomplicaties verhoogt. Waarschijnlijker is dat een depressieve stoornis bij de moeder door middel van directe (hormonale/biochemische) of indirecte mechanismen (gedragstypische) het risico op OCs verhoogt.

Hoofdstuk 6 presenteert bevindingen van een studie waarin het paradigma van metabole stress wordt gebruikt om gen-omgevings interactie bij schizofrenie aan te tonen. Hiertoe werd een dubbel blind, gerandomiseerde interventie gedaan. Bij 50 patiënten met een psychotische stoornis, 51 eerste-graads familieleden van patiënten met een psychotische stoornis en 50 controle personen werd metabole stress geïnduceerd door middel van intraveneuze infusie van een glucose-analoog 2-deoxy-D-glucose dat een milde toestand van hypoglycaemie produceert. De effecten hiervan op neurobiologische stress systemen werden bepaald door plasma HVA en cortisol op 6 tijdstippen te meten tijdens zowel de metabole stress conditie als tijdens een placebo conditie en werden getest met behulp van multilevel random regressie analyses. Er was een sterke stijging waar te nemen tijdens stress in zowel HVA als cortisol. Ook was er een statistisch significant verschil in de HVA stijging tussen de groepen, waarbij patiënten met psychose de sterkste stijging in plasma HVA lieten zien, gevolgd door de groep familieleden en ten slotte de controle groep. De resultaten suggereerden tevens een groepsverschil voor cortisol in de omgekeerde richting (stijging in cortisol bij patiënten < familieleden < controle personen), hoewel statistische significantie op conventioneel alpha nivo uitbleef. De bevindingen suggereren dat de veranderingen in deze neurobiologische systemen in de reactie op stress onder genetische invloed staan en compatibel zijn met een model van gen-omgevings interactie.

Hoofdstuk 7 beschrijft een studie waarin wordt onderzocht of bepaalde structurele hersenveranderingen bij schizofrenie geassocieerd zijn met de genetische vulnerabiliteit voor de ziekte. MRI scans werden verkregen van 31 patiënten met een psychotische stoornis, 32

eerste-graads familieleden van patiënten met psychose en 27 controle personen. Een nieuwe geautomatiseerde segmentatie procedure leverde totale grijze en witte stof volumes en CSF volumes op. Daarnaast werden verschillen tussen de groepen in relatieve grijze stof dichtheid bepaald met behulp van een voxel-based benadering. Er werden geen significante groepsverschillen in het totale brein volume en het totale grijze stof volume gevonden. Witte stof volume was significant hoger en CSF volume significant lager bij familieleden ten opzichte van patiënten. De voxel-based analyses lieten zien dat patiënten met psychose grijze stof tekorten hebben in fronto-thalamo-cerebellaire gebieden. Daarnaast lieten familieleden ook grijze stof tekorten zien in het cerebellum. Er werd geconcludeerd dat grijze stof vermindering in het cerebellum mogelijk een endofenotypische marker is voor schizofrenie. Omdat de hersenveranderingen in niet-psychotische familieleden lijken op die van patiënten is het onwaarschijnlijk dat de bevindingen het gevolg zijn van ziekte of aan medicatie gerelateerde factoren, daarmee een ontwikkelingsneurologische hypothese ondersteunend.

Hoofdstuk 8, de epiloog, vat de resultaten van de verschillende onderzoeken samen en bediscussieert de implicaties. Er werd bewijs gevonden voor: i) een specifieke, hoewel nog niet geïdentificeerde omgevingsrisicofactor voor schizofrenie, die geassocieerd is met geboorte/opgroeien in geurbaniseerd gebied en niet met wonen in geurbaniseerd gebied rondom het ontstaan van de ziekte, ii) een mechanisme waarbij het genotype voor affectieve stoornis het risico op blootstelling aan specifieke OCs verhoogt en kan leiden tot het schizofrenie fenotype (gen-omgevings correlatie), iii) een veranderde neurobiologische respons (verhoogde HVA respons in aanwezigheid van verminderde cortisol respons) op metabole stress die mogelijk genetisch beïnvloed wordt (gen-omgevings interactie), iv) het bestaan van cerebellaire grijze stof tekorten als marker voor de genetische vulnerabiliteit voor schizofrenie. Er wordt geconcludeerd dat de verschillende methodes beschreven in dit proefschrift kunnen worden gebruikt om gen-omgevings relatiepatronen, effecten van specifieke omgevingsfactoren en indicatoren van genetisch risico te onderzoeken. Tekortkomingen van de verschillende methodes worden besproken en suggesties voor toekomstig onderzoek worden gedaan.